

EPREUVE DIAGNOSTIQUE ET MÉTHODE DE VACCINATION PAR INJECTION DE VIRUS OURLIEN TUÉ

(Travail du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Lyon - Pr. R. SOHIER
et du Laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Militaire Desgenettes)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 JUILLET 1952
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SEPETJIAN Jacques

Diplômé de Médecine Aéronautique

Né le 4 Mars 1925 à Marseille

Elève à l'École du Service de Santé Militaire

SEPETJIAN (Jacques)

Epreuve diagnostique et
Méthode de vaccination par
injection de virus ourlien tué

(Travail du Laboratoire d'Hygiène
de la Faculté de Lyon. Pr.
R. SOHIER et du Laboratoire
d'Immunologie de l'Hôpital Mi-
litaire Desgenettes).

Lyon Imprimerie Janody, 1952.
In-8 68 P.

(Thèse médecine, Lyon
1951-1952 — N° 182)

SEPETJIAN (Jacques)

Epreuve diagnostique et
Méthode de vaccination par
injection de virus ourlien tué

(Travail du Laboratoire d'Hygiène
de la Faculté de Lyon. Pr.
R. SOHIER et du Laboratoire
d'Immunologie de l'Hôpital Mi-
litaire Desgenettes).

Lyon Imprimerie Janody, 1952.
In-8 68 P.

(Thèse médecine, Lyon
1951-1952 — N° 182)

SEPETJIAN (Jacques)

Epreuve diagnostique et
Méthode de vaccination par
injection de virus ourlien tué

(Travail du Laboratoire d'Hygiène
de la Faculté de Lyon. Pr.
R. SOHIER et du Laboratoire
d'Immunologie de l'Hôpital Mi-
litaire Desgenettes).

Lyon Imprimerie Janody, 1952.
In-8 68 P.

(Thèse médecine, Lyon
1951-1952 — N° 182)

SEPETJIAN (Jacques)

Epreuve diagnostique et
Méthode de vaccination par
injection de virus ourlien tué

(Travail du Laboratoire d'Hygiène
de la Faculté de Lyon. Pr.
R. SOHIER et du Laboratoire
d'Immunologie de l'Hôpital Mi-
litaire Desgenettes).

Lyon Imprimerie Janody, 1952.
In-8 68 P.

(Thèse médecine, Lyon
1951-1952 — N° 182)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉPREUVE DIAGNOSTIQUE
ET MÉTHODE DE VACCINATION
PAR INJECTION
DE VIRUS OURLIEN TUE

*Travail du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Lyon (Pr SOHIER)
et du Laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Militaire Desgenettes.*

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. HERMANN.
Assesseur	M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
PIERY, CADE, MOREL, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A	SANTY.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	DUFOUT.
Clinique dermatologique et syphiligraphie	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Stomatologie	DUCLOS.
Histologie	NOEL.
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER.
Matière médicale et Botanique	X.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	MARTIN J.-F.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	PONTHUS.
	(détaché à Beyrouth)
Médecine du travail	MAZEL.
Parasitologie et Pathologie exotique	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY.
Biologie médicale	JOURDAN.
Pharmacie galénique	REVOL.
Médecine légale et Déontologie	BOURRET.
Thérapeutique	LEVRAT.
Hygiène	SOHIER.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	M. BANSSILLON.
Pharmacie et Pharmacologie	DREVON.
	Chimie organique et Toxicologie
	BADINAND.

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique	BERGER.	Matière médicale et Botanique	NETIEN.
Parasitologie	COUDERT.	Histologie	TUSQUES.
Parasitologie	ROMAN		

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. BRUN.	Anatomie	MM. LATARJET.
Pathologie médicale	M. GIRARD.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie médicale	P. GIRARD.	Oto-rhino-laryngologie	MAYOUX.
Pathologie médicale	JEUNE.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie médicale	VACHON	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	BERARD.	Dermato-syphiligraphie	THIERS.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.	Médecine légale et Médecine du Travail	ROCHE.
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES.		
Pathologie chirurgicale	LABRY.	CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE	
Pathologie chirurgicale	MANSUY.	Pathologie médicale	PLAUCHU.
Pathologie chirurgicale	TRILLAT.	Hygiène	MONNET.
Pathologie chirurgicale	GUILLET.	Chimie biologique	R. CREYSSSEL.
Pathologie chirurgicale	PROCHIER.	Bactériologie	BERTOYE.
Obstétrique	MAGNIN.	Physiologie	CIER.
Obstétrique	GUICHARD.		
Anatomie pathologique			

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur R. SOHIER, Président ;
M. le Professeur agrégé JEUNE
M. le Docteur PLAUCHU
M. le Docteur BERTOYE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1951 - 1952 N° 182

EPREUVE DIAGNOSTIQUE ET MÉTHODE DE VACCINATION PAR INJECTION DE VIRUS OURLIEN TUÉ

(Travail du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Lyon - Pr. R. SOHIER
et du Laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Militaire Desgenettes)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 JUILLET 1952
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SEPETJIAN Jacques

Diplômé de Médecine Aéronautique

Né le 4 Mars 1925 à Marseille

Elève à l'École du Service de Santé Militaire

IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long - LYON

1952



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur R. SOHIER

En un an passé dans son service, nous avons apprécié les hautes qualités humaines, l'esprit scientifique, l'ardeur inaltérable au travail qui le caractérisent. Il restera pour nous un exemple et ne regretterons que nous éloigner de lui.

Il nous a fait confiance en nous inspirant le sujet de cette thèse ; il nous fait honneur en acceptant de la présider. Pourrons-nous le remercier assez ?

A NOS JUGES

Le Professeur Agrégé JEUNE

Le Docteur PLAUCHU

Le Docteur BERTOYE

A NOS MAITRES

DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

Au Médecin Général CHAVIALLE

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Le travail que nous avons entrepris, ne pouvait être mené à bien sans faire appel à de nombreuses collaborations. Il a été inspiré par le Professeur Sohier avec lequel nous avons poursuivi le plus grand nombre de recherches possibles. Les intra-dermo-réactions ont été faites, en majeure partie en double lecture par lui et par nous.

Nous tenons à adresser nos très vifs remerciements au Médecin général Pesme, qui a rendu possible la mise en œuvre de la vaccination, et au Médecin capitaine Yelay dont l'aide nous a été des plus précieuses grâce à l'excellente organisation médicale du service dont il est chargé.

Les contrôles sérologiques ont été effectués au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Lyon, en particulier par Mme Esser-Trimberger qui a apporté à ce travail la plus utile et la plus aimable contribution.

Nous ne saurions oublier le personnel du Laboratoire et du Service d'Immunologie de l'Hôpital militaire Desgenettes, qui grâce à l'obligeance du Médecin capitaine Benazet, que nous tenons à remercier, a procédé avec beaucoup d'amabilité aux prélèvements nécessaires. Nous tenons à citer plus particulièrement Mlle Coursanges infirmière et M. Bazin dont nous avons pu apprécier toute l'habileté technique.

Les tableaux et graphiques que nous avons réalisés pour ce travail, ont été reproduits pour l'impression par M^{lle} Terrasse à laquelle nous exprimons notre gratitude.

Toutes les épreuves sérologiques rapportées dans notre étude, font partie d'un groupe de recherches sur le diagnostic des infections à ultra-virus, rendues possibles par une allocation de la Caisse nationale de Sécurité Sociale.

INTRODUCTION

Les oreillons ont eu de tout temps réputation de bénignité : proposer alors une vaccination peut sembler paradoxal. Mais tout au long d'un chapitre nous verrons que par son taux de morbidité élevé, par les pertes de temps qu'elle occasionne, par le caractère de certaines de ses localisations, la maladie peut justifier une mesure préventive de cette envergure, du moins dans les collectivités.

La vaccination pratiquée par voie intra dermique, en plus de ses caractères de simplicité et d'innocuité totale présente l'avantage, lorsque les gestes sont interprétés, d'être un test de diagnostic épidémiologique.

Nous proposant d'étudier les deux aspects de la question, il devient logique d'en situer la portée pratique. Le test intra dermique devra être placé dans le cadre des méthodes actuelles de diagnostic de l'infection ourlienne ; l'étude de la vaccination méritera que l'on rappelle les mesures déjà connues de séro-prophylaxie.

CHAPITRE I.

HISTORIQUE DES TRAVAUX RELATIFS AUX TESTS CUTANES ET A LA VACCINATION DANS LES OREILLONS

Ce chapitre sera une mise au point, et à propos de chaque publication nous présenterons un résumé succinct. Ce travail eut sans doute gagné en clarté si nous avions séparé nettement les études relatives aux épreuves d'allergie cutanée et celles traitant de la vaccination. Mais ceci nous a paru artificiel ; les deux problèmes se touchent. La plupart des auteurs les ont réunis dans des mêmes séries d'expériences, profitant en cela de la double portée du geste qu'ils exécutaient, à savoir des injections intradermiques. Fragmenter les publications ne revenait qu'à citer en deux endroits différents les mêmes noms.

Pour la vaccination qui la première a retenu l'attention, l'évolution s'est faite de la façon suivante. Au début, les expérimentateurs ont utilisé des extraits de glande parotéide de singe infecté par le virus ourlien. Puis la découverte de la possibilité de cultiver ce virus sur œufs embryonnés fait utiliser le liquide allantoïdien infecté : c'est de nos jours la technique employée. Le test cutané s'effectue avec les mêmes produits. Telle est donc la progression générale ; il nous reste à citer par ordre chronologique les principaux auteurs qui ont attaché leur nom à ces problèmes.

JOHNSON et GOODPASTURE (1936) ont pulvérisé de la parotide de singe infecté contenant le virus vivant dans la bouche et le nez d'autres singes qu'ils voulaient immuniser.

ENDERS (1943) : l'auteur a injecté par voie intra-dermique une suspension à base de parotide de singe infectée par le virus ourlien, inactivée par la chaleur et diluée, afin de rechercher l'état de susceptibilité à la maladie des sujets qu'il étudie. Il pratique en même temps l'injection d'un produit témoin préparé de manière identique, mais à partir de parotide normale.

Les résultats obtenus sont alors pleinement satisfaisants puisque l'auteur conclue que chez 100 % des sujets ayant eu les oreillons dans leurs antécédents, on voit apparaître après 24 à 48 heures un érythème allant de 1 à 4 centimètres accompagné parfois d'oedème. Par contre, dans le groupe de ceux qui nient avoir présenté la maladie, le test s'avère positif dans 50 % des cas.

Il fait remarquer par ailleurs, que pratiquée sur deux patients, la réaction négative durant la phase aiguë de l'infection, s'est positivée durant la convalescence.

ENDERS, COHEN, KANE, LEVENS (1945) : ont essayé de produire sur des singes un phénomène d'immunisation active par injection parentérale de vaccin. Les produits utilisés sont de deux sortes, l'un consistant en parotide infectée formolée, l'autre étant en plus précipitée par l'alun.

Ils ont pu noter l'ascension qui s'ensuit du taux des anticorps et font remarquer qu'il semble peu probable que des infections inapparentes préalables soient responsables de ce phénomène.

ENDERS, COHEN, KANE (1945) : leur travail porte essentiellement sur les tests d'allergie cutanée. C'est encore à la parotide de singe infectée, inactivée par la chaleur que s'adressent les expérimentateurs. Ils injectent par voie intra-dermique, à l'avant-bras droit 0,1 mill. d'une sus-

pension antigénique préparée dans ces conditions. A l'avant-bras gauche, ils introduisent la même quantité de matériel témoin obtenu de façon identique, mais à partir de parotide normale.

Ils lisent les réactions après un délai de 24 à 36 heures et jugent la positivité sur deux éléments : d'une part l'érythème (de 1 à 8 cms), d'autre part l'oedème.

Leurs recherches effectuées sur des sujets en phase aiguë de maladie, puis au cours de la convalescence, corroborent les observations de Enders (1943) ; à savoir que dans le premier cas, la réaction est négative, puisqu'elle se positive dans un délai qui va de une semaine à un mois après le début de la maladie. Ce qui, bien entendu, diminue l'intérêt diagnostique de la méthode.

Dans cette même publication sont présentées quelques essais de vaccination. Ils font aboutir à la conclusion que le test cutané n'a qu'un faible pouvoir antigénique sur des sujets ayant été infectés antérieurement mais qu'il est incapable d'induire « de novo » des anticorps.

Karl HABEL (1945) : a pratiqué des tests cutanés comparatifs en utilisant d'un côté un produit à base de parotide de singe, de l'autre un produit obtenu à partir de virus ourlien cultivé sur œuf embryonné.

Sur 58 sujets testés tant au cours de la maladie qu'en dehors d'elle, aucun ne pouvait donner de réaction positive avec le premier antigène et négative avec le second. Par contre, 15 positifs avec l'antigène à l'œuf s'avèrent négatifs lorsque on utilise celui à partir de parotide infectée.

Karl HABEL (1946) : présente un travail complémentaire intitulé « Préparation des vaccins contre les oreillons et immunisation de singes contre l'infection ourlienne expérimentale ». Les vaccins sont préparés à partir du sac du jaune et du liquide allantoïdien d'embryons de poulets infectés puis inactivés par éther et irradiations ultra-violettes.

L'immunité des animaux d'expérience suivant l'injection de ces produits est démontrée par l'absence de réaction parolidienne après inoculation expérimentale du virus ourlien, et par la montée d'anticorps suscitée.

ENDERS, KANE, MARIS, STOCKES (1946) : ont apporté une contribution importante à l'étude des tests cutanés. Dans un travail préliminaire ils ont utilisé une suspension à partir de sacs amniotiques d'embryons de poulets infectés, et comme témoin une suspension identique, mais à partir d'œufs indemnes.

Ils font deux lectures après 24 et 48 heures, se bornant à noter la réaction observée sans adopter de critères de positivité.

La partie la plus importante de leur travail utilise une suspension de glande parotide infectée de singe contenant le virus inactivé. Ils en déduisent que des sujets présentant dans les 48 heures un érythème dépassant 10 millimètres de moyenne, peuvent être considérés comme résistants à l'infection. Ils se donnent cependant une marge d'erreur de 10 %, qu'ils estiment réduire à 2 % lorsque la dimension minima de 15 millimètres est adoptée. Ainsi, affirment-ils, l'intérêt des tests d'allergie cutanée dans la détermination des sujets réceptifs dans une collectivité. Ils concluent même que l'intradermo-réaction réalise un indicateur de l'immunité plus sensible que ne l'est la réaction de Fixation du Complément.

La seconde partie de leur étude porte sur la vaccination. Le test cutané, disent-ils, a une valeur antigénique et semble capable de produire des anticorps spécifiques fixant le Complément ou d'en élever le taux : d'où l'hypothèse qu'il peut ainsi augmenter la résistance des sujets à l'infection.

BEVERIDGE et Miss LIND (1946) : ont utilisé un liquide allantoïdien d'œuf infecté, inactivé par le formol. Ils l'injectent en deux fois (doses de 2 cc.) à 3 ou 4 semaines d'intervalle. Leurs résultats sont contrôlés de la manière

suivante : ils injectent dans l'amnios de l'œuf une partie de sérum prélevé sur le sujet vacciné, pour une partie d'une suspension du virus ourlien vivant, et recherchent une réaction de neutralisation.

De même, par une autre technique de préparation aboutissant à la précipitation du virus par le phosphate de calcium, ils ont fait des tentatives sur des volontaires; mais les ont interrompues devant l'apparition de réactions sévères.

MUNTZ, POWELL, CULBERTSON (1949) :

Le virus ourlien, après un certain nombre de passages sur œufs embryonnés, n'est plus pathogène, et sa présence est alors détectée par les réactions de Fixation du Complément et d'Inhibition de l'Hémagglutination. Le produit « test » est obtenu à partir des liquides péri-embryonnaires ayant subi un certain nombre de manipulations. Il est injecté à la face antérieure de l'avant-bras par voie intra-dermique à raison de $1/10^6$ de cc. (2 unités antigéniques).

La lecture se fait après un délai de 24 à 36 heures, et ses critères de positivité sont :

1 cm. d'érythème ou plus lorsque l'on a de l'oedème,

2 cms d'érythème ou plus lorsque l'oedème fait défaut.

Les auteurs font remarquer que le test cutané positif peut n'être démontré qu'aux environs du deuxième et troisième mois qui suivent le début de la maladie et qu'ainsi sa pratique reste sans intérêt pour un diagnostic précoce. Mais lorsqu'il est pratiqué sur des sujets en dehors des cas de maladie, il semble indiquer par sa positivité un contact antérieur avec le virus ourlien. Les auteurs ajoutent que la méthode n'a rien d'offensant pour l'organisme car elle n'a jamais causé de réactions graves sur 400 individus sur lesquels elle fut exécutée.

Puis, abordant l'autre aspect du problème, ils remarquent que le test cutané fait monter le taux des anticorps et peut être ainsi une méthode de vaccination ; que lorsqu'on pratique des réactions intra-dermiques ultérieures les résultats en sont constamment plus importants.

Ils essaient alors d'établir un parallèle avec ce qui lui se passe au décours de la maladie.

CABASSO, RUEGSEGGER, LOOSER, COX (1950) :

La souche virale utilisée est celle isolée par Karl-Habel, que l'on cultive sur liquide allantoïdien. Le produit obtenu est formolé, merthiolaté, puis conservé 3, 4 jours à 4°. Aucun virus vivant ne subsiste alors et l'on vérifie ce fait par inoculation et culture sur embryons de huit jours. A l'utilisation, il est dilué au 1/10^e, et introduit par voie intradermique à la dose de 1/10^e de mm³.

La lecture se fait après 24 et 48 heures et la notation des résultats se fait de la façon suivante :

réaction positive : lorsque l'érythème dépasse 15 millimètres ;

réaction douteuse : de 10 à 15 mm ;

réaction négative lorsque l'érythème est inférieur à 10 mm.

Les auteurs n'ont pas pratiqué d'injection témoin. Ils rappellent, pour justifier cette abstention, que d'après Ratner et Untracht les sujets réagissant aux protéines de l'œuf ne dépassent pas 0,5 % de la population, ce qui ne peut fausser les résultats. Ils concluent que test cutané et réaction de Fixation du Complément semblent avoir une valeur identique dans la détermination de la susceptibilité des individus aux oreillons.

Pour la vaccination, ils recommandent la pratique de deux injections à 2 ou 3 semaines d'intervalle. Ils préconisent même une époque de l'année : 1 injection en

juin, la seconde en septembre ou octobre suffisent d'après les auteurs pour fournir un taux d'anticorps capable de prémunir lors de la période des épidémies.

Une dernière remarque concerne la spécificité étroite du virus ourlien pour ses hôtes (homme et singe), ce qui complique l'étude de la valeur de la vaccination. Cependant certains animaux s'ils ne font pas la maladie répondent immunologiquement à l'injection de virus vivant ou tué : cette réponse pouvant être mesurée par la méthode de Fixation du Complément ou par neutralisation d'un virus ourlien cultivé sur embryon de poulet.

G. et W. HENLE, STOCKES J. et C. BURGOON, BASHE, HUNT (1950) :

Le virus utilisé est celui isolé par Enders sur le singe, adapté à la cavité allantoïde après diverses manipulations. Nous n'insisterons pas sur les techniques de préparation des produits, et remarquerons simplement que dose, voie d'injection, délais de lecture, interprétation sont les mêmes que pour les auteurs cités ci-dessus. A noter qu'ils ne tiennent pas compte de l'œdème qu'ils considèrent donnée variable.

Ils ont pratiqué les tests cutanés sur 1.853 sujets qu'ils ont arbitrairement séparés en deux catégories : les plus et les moins de 18 ans. Ils trouvent que 70 à 80 % des sujets ayant une réaction cutanée d'allergie positive et une réaction de Fixation du Complément positive, ont eu la maladie dans leurs antécédents. Avec le test intradermique ils trouvent un taux légèrement supérieur chez les adultes que chez les moins de 18 ans ; le résultat inverse étant obtenu avec la réaction de Fixation de Complément.

Ils en déduisent qu'aucune de ces deux épreuves n'offre, par leur positivité, de garantie absolue de résistance aux oreillons, mais que l'incidence de la maladie chez les sujets les présentant toutes deux est inférieur à 2 %. Par contre, une réaction négative n'affirme pas la susceptibilité.

De la vaccination, les auteurs nous offrent une étude détaillée divisée en trois parties, d'après la voie d'introduction du produit :

- voie intradermique classique,
- voie sous-cutanée,
- voie orale.

Ils étudient l'effet du *Test-Intradermique* sur la stimulation des anticorps et sur l'immunité. Malgré le fait que l'on voit fréquemment, une ascension du taux des anticorps après le test cutané chez des sujets sans antécédents d'oreillons et avec une réaction de Fixation du Complément négative, il y a des raisons, affirment-ils, de discuter s'il s'agit d'un effet de vaccination. Ils admettent que le phénomène est une simple stimulation d'anticorps ayant baissé en dessous du seuil de sensibilité de la réaction sérologique et non à une production « de novo ». En cela, ils rejoignent l'opinion de Enders.

Ils appuient leur suggestion sur les faits suivants : dans un groupe d'adultes ayant au départ un taux d'anticorps fixant le Complément nul, 75 % montrent des taux positifs après injection intradermique. Chez les enfants de 5 ans et moins, l'incidence est seulement de 25 %. Or, l'on admettra aisément qu'un adulte a eu plus de chances au cours de son existence de se trouver en présence du virus ourlien.

La conclusion en est que l'effet protecteur du geste pratiqué n'est pas significatif : la fréquence de la maladie étant à peu près identique dans le groupe testé que dans celui de contrôle.

Dans une seconde partie, les auteurs adoptent la *voie Sous-Cutanée*, et l'expérimentent sur des individus susceptibles de contracter les oreillons, c'est-à-dire présentant les conditions suivantes : antécédents, réaction de Fixation du Complément, test cutané négatifs. Ils utilisent une dose de 4 millimètres cubes injectée en une seule fois : l'effet sérologique maximum est obtenu au bout de 2 à 3 semaines.

Une épidémie d'oreillons survenant 9 à 10 mois après la vaccination leur a permis de noter une morbidité double chez les non-vaccinés (32,6 % contre 18,4 %). Ils montrent que le nombre de sujets atteints varie en sens inverse du taux d'anticorps obtenu, et remarquent qu'aucun cas d'oreillons sérologiquement confirmé n'est observé lorsqu'on a pu obtenir un taux de 1/16^e ou plus après vaccination.

La conclusion est qu'une immunité transitoire peut être transférée par l'injection de doses massives de virus inactivé : la durée de cet état semblant en relation directe avec le taux d'anticorps obtenu.

La dernière étude proposée utilise la *voie orale* et consiste en une pulvérisation de virus actif atténué. Les auteurs l'ont expérimentée sur 410 enfants présentant les conditions de réceptivité ci-dessus énoncées. Pour 6 d'entre eux, ils notent des signes légers d'infection cependant que 93 % répondent par une montée du taux des anticorps. Dans la plupart des cas, les réponses sérologiques se sont négativées en un an, mais les tests cutanés pratiqués au bout de ce délai donnent des réponses positives plus importantes que sur les enfants d'un groupe de contrôle.

Poursuivant l'expérience, ils exposent à une infection expérimentale 4 enfants vaccinés par voie orale et 6 témoins : ils notent 4 cas d'oreillons dans le groupe de contrôle. De même, à l'occasion d'une épidémie survenant 8 mois après la vaccination dans une des institutions qu'ils étudiaient, se déclarent 8 cas de maladie relevant tous du groupe de contrôle.

Si les auteurs disent ne pas pouvoir tirer de conclusions pratiques, ils estiment que les résultats obtenus justifient des recherches plus approfondies dans le domaine de cette méthode d'immunisation active.

FLORMANN, FISCHER, MOLOSHOK (1950) :

Leur étude porte uniquement sur les tests cutanés d'allergie. Le produit qu'ils utilisent ne varie guère de tous ceux que nous avons vus jusqu'ici et consiste en une culture sur œuf du virus ourlien, inactivé par la chaleur. Les doses injectées vont de 0,05 à 0,1 mm³, la lecture se faisant après 24 à 48 heures et cherchant à apprécier les deux diamètres maximum de l'érythème : la positivité exigeant le chiffre moyen de 10 mm.

En période aiguë des oreillons, les observations ne font que confirmer toutes celles déjà présentées, à savoir que la réaction est négative (l'étude porte sur 26 sujets atteints). Pour 15 d'entre eux revus après plusieurs mois, 14 ont positivé leur test intra-dermique alors qu'un seul donne une réponse douteuse.

Dans un second temps, les auteurs étudient les réactions de 109 individus (80 adultes, 29 enfants) ayant été en contact récent avec des oreillardards. Ils notent 60 tests positifs (1 seul fit la maladie par la suite) et 49 négatifs parmi lesquels seront notés ultérieurement 11 cas d'atteinte ourlienne. Ce groupe de 49 sujets est constitué par 22 adultes (1 seule atteinte) et 27 enfants (10 atteintes).

HABEL K. (1951) : (1)

Avec ce travail récent se termine notre revue historique. Le vaccin proposé utilise un liquide allantoïdien infecté pendant 10 jours d'embryon de poulet de 8 jours. Il y ajoute un excipient consistant en un mélange de cire d'abeilles et d'huile d'arachide. L'injection se fait à la dose de 1 cc. dans le muscle deltoïde.

Le vaccin étant administré au début d'une épidémie, l'auteur a apprécié la fréquence et la gravité de la maladie sur un groupe de sujets ayant reçu l'injection (1344) et sur un groupe témoin (1481). Il conclut que la mé-

(1) Au cours de la correction des épreuves nous avons pu recevoir le travail de HABEL (1951) dont nous regrettons ne pouvoir donner un résumé complet.

thode diminue notablement cette fréquence et que les oreillons lorsqu'ils surviennent sont peu graves et les orchites rares.

Dans les mêmes conditions, Habel recherche l'action de la vaccination sur le développement de l'épidémie : il constate que dans les groupes témoins l'épidémie a persisté 14 semaines avec une moyenne de 131 pour 1.000. Dans un groupe où 90 % des sujets étaient vaccinés, l'épidémie n'a duré qu'une semaine avec une atteinte de 40 ‰.

RESUME DES PRINCIPALES ACQUISITIONS

1° Le premier travail qui cite des produits à base de culture virale sur œuf embryonné est celui de Habel (1946). Jusqu'à cette date on utilise les extraits de parotide de singe infecté.

2° Tous les auteurs (Enders 1943, Enders-Cohen-Kane 1945, Muntz Powell-Culbertson 1949, Flormann-Fischer-Moloshok 1950) sont d'accord pour dire que durant la phase aigüe de la maladie l'intra-dermo réaction est négative, puis qu'elle se positive par la suite. Ils nient en même temps la valeur de cet examen dans un diagnostic précoce de parotidite.

3° Dans l'appréciation de la réceptivité des individus à l'infection ourlienne, l'évolution s'est faite comme suit :

Enders 1943 : seuls les négatifs sont réceptifs.

Enders-Kane-Maris-Stokes 1946 : en adoptant le critère de positivité 15 mm d'érythème au minimum considèrent les positifs comme résistant à la maladie (2 % d'exception).

Pour Muntz-Powel-Culbertson : le test cutané positif semble indiquer un contact antérieur avec le virus.

Cabasso-Ruegsseger-Looser-Cox : accordent autant d'importance au test cutané qu'à la réaction de Fixation du Complément.

Henle et coll. : exigent pour dire résistance aux oreillons une réaction de Fixation du Complément et une réaction intra-dermique positives toutes deux.

Flormann-Fischer-Moloshok : notent sur 60 sujets pris en milieu épidémique ayant des tests cutanés positifs 1 seul cas d'oreillons par la suite.

4° Pour la vaccination, nous citerons l'opinion de Enders-Cohen-Kane 1945, qui affirment qu'il ne s'agit que d'un phénomène de stimulation, puis le travail de Henle 1950 qui semble confirmer ces vues.

Nous noterons les possibilités d'avenir de la vaccination par voie sous-cutanée à doses massives et par voie orale (Henle et coll. 1950) et enfin les résultats engageants obtenus par Habel 1951.

CHAPITRE II

VALEUR DU TEST D'ALLERGIE CUTANÉE

A. — METHODES ACTUELLES DE DIAGNOSTIC DES OREILLONS, PLACE DU TEST INTRA-DERMIQUE

a) DONNÉES CLINIQUES.

1. — Localisation parotidienne typique : lorsque la maladie se présente sous sa forme classique, le diagnostic en principe se fait sans difficultés. Ce n'est que sous ses formes incomplètes, atypiques ou frustes qu'elle pose des problèmes sérieux. Il convient donc de faire un rappel de la symptomatologie classique de l'infection. Après une incubation de 18 à 22 jours, apparaît la parotidite au lendemain d'un stade prodromique bref (12 à 48 heures), atténué et inconstant. En fait, l'on peut dire, début brusque par une tuméfaction plus ou moins importante des deux parotides, avec douleurs, température et céphalées. Tous ces signes s'effacent du septième au dixième jour.
2. — Autres localisations : auxquelles avec R. Sohier nous ne donnerons pas le nom de complications.
 - a. — Sur les autres glandes salivaires : peuvent se manifester d'une manière autonome. Ce sont le plus souvent les sous-maxillaires qui réagissent.
 - b. — Localisation génitales : sont le plus couramment observées. Ce sont :

- les orchio-épididymites : dont la fréquence varie suivant les épidémies et les auteurs, de 10 à 80 %. Après la phase aiguë s'installe souvent une atrophie testiculaire suivie quelquefois d'azoospermie.
- l'ovario-salpingite : qui est rare.
- la mammite ourlienne : qui se voit au maximum chez la femme qui allaite.

c. — *Localisations méningées :*

- Méningo-encéphalites ourliennes secondaires : souvent le syndrome méningé n'est qu'esquissé. Certains auteurs ont pu mettre en évidence par ponction lombaire systématique, des modifications importantes du liquide céphalo-rachidien, sans qu'aucun symptôme ne les caractérise.
- Méningite ourlienne primitive : les signes sont au début ceux d'une méningite aiguë lymphocytaire : mais plus ou moins précocement, suit une parotidite ou une orchite, ce qui permet de rapporter aux oreillons la maladie observée.
- Méningites ourliennes autonomes : là se présentent les plus réelles difficultés de diagnostic.

d. — *Encéphalites et Névralgies :* sont en général secondaires.

e. — *Localisations diverses :* c'est d'abord la pancréatite caractérisée par un syndrome solaire brutal, mais réversible. Notons encore les atteintes thyroïdiennes lacrymales, surrénales et signalons leur extrême rareté.

3. — Forme chronique de la maladie :

Certains auteurs : Hudelo, Legroux et Legendre, Lereboullet et Roudinesco, Lavergne et Henry, Hennion et Bataille (1951), en admettent l'existence ; mais avec R. Sohier, il convient de faire des réserves sur ces cas en l'absence de données biologiques complémentaires.

Ainsi donc, nous avons fait le tour des principales manifestations morbides de la maladie. Le tableau, suivant les cas, est plus ou moins caractéristique, il s'y ajoute souvent les données épidémiologiques qui orientent utilement le diagnostic.

b. — DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

La maladie évolue en général sur le mode épidémique (campagnes, groupements humains) ou endémo-épidémique dans les villes. Elle affectionne surtout les sujets jeunes, mais a pu être observée chez des gens âgés et même chez des vieillards. La période d'incubation est un repère précieux ; 18 à 22 jours avant l'apparition de la parotidite, on peut noter souvent un contact avec un oreillard. Mais l'on peut argumenter qu'en certaines circonstances (en dehors des épidémies de préférence), il sera difficile de mettre en évidence une filiation nette. Comment la maladie se transmet-elle dans ces cas ? Quelles sont les sources de contagé ? La réponse semble faite actuellement, car l'on sait que la maladie peut se présenter sous des formes atypiques, frustes ou inapparentes, et qu'il existe même des porteurs sains du virus ourlien. Cependant, dans ces cas si l'explication en est donnée, l'argument diagnostic n'existe plus.

De plus, il existe des parotidites pouvant évoluer sous le mode épidémique qui ne sont pas les oreillons. Ainsi, la maladie désignée par Fontoymont en 1911 sous le nom de « Mangy » (tuméfaction parotidienne en général chronique mais pouvant évoluer par poussées de genre épidémique), qui atteint les sujets à peau pigmentée.

Sous la direction de R. Sohier, la thèse de Martin Sibille (1943) relate des faits où l'on a pu isoler une compagnie de Malgaches où sévissait une épidémie du type Mangy étiquetée à torts « oreillons ».

De même à Varsovie. Marthe Ehrlich (1922) a pu observer chez des enfants des hypertrophies parotidiennes qu'elle a rapporté à des carences nutritionnelles. Notre but n'est

pas de rappeler les éléments du diagnostic différentiel des parotidites évoluant sur le mode épidémique ; nous n'avons voulu que démontrer les difficultés réelles que peut rencontrer le clinicien.

Notons encore les sujets qui déclarent avoir eu antérieurement les oreillons et qui, au cours d'une épidémie, présentent des signes cliniques pouvant faire admettre une atteinte ourlienne. Une telle éventualité conduit à poser le problème des récidives dont on sait que, si elles existent, elles sont extrêmement rares. Dans une étude portant sur 5.765 cas, Radin dénombre chez 47 d'entre eux la maladie faite antérieurement, soit 0,8 %.

Ainsi donc, pour toutes les fois où l'enquête épidémiologique n'apporte rien ou uniquement des arguments sujets à caution, chez tous les individus signalant des antécédents positifs la possibilité de récidives, nous serons contraints lorsque les formes de la maladie seront atypiques ou frustes, à nous adresser à d'autres méthodes de diagnostic. Les examens biologiques prennent le pas, et nous allons essayer au cours d'une énumération légèrement détaillée, de préciser quelle est de chacun d'eux la place actuelle.

c. — DONNÉES BIOLOGIQUES :

Méthodes non spécifiques.

— *Modifications sanguines* : la formule sanguine, à une certaine époque, a pu représenter un élément du diagnostic ; mais l'inconstance et la non spécificité des réactions obtenues font qu'actuellement elle n'est plus utilisée.

— *Cytologie salivaire* : étudiée à des fins diagnostiques, elle a été proposée par Sicard et Dopter, puis par Sohier et Nabonne (1939) à l'aide d'un appareil très simple.

Sohier et Jeaulmes (1939), puis Sohier et Léorat (1943). Léorat (1943), Parret (1947), ont étudié les modifications cellulaires provoquées par les oreillons. Ils ont décelé des inclusions intra-proto-plasmiques oxyphiles sur le

culot de centrifugation salivaire monté sur gélose et préparé comme une pièce anatomique.

Dans les salives d'oreillards recueillies durant les tout premiers jours de la maladie, on peut noter : nombreux polynucléaires plus ou moins altérés, lymphocytes et moyens mononucléaires, macrophages avec débris divers ; possibilité de polynucléaires entiers et de cellules épithéliales altérées avec noyau en voie de lyse. Mais sur les seules données de la cytologie, la difficulté est réelle dans certains cas d'affirmer le diagnostic.

Il existe un autre inconvénient d'ordre pratique celui-là. En effet, si sur des sujets normaux la prise de salive s'effectue sans difficultés, il n'en va pas de même chez les oreillards pour lesquels la ponction, assez fréquemment, ne ramène rien.

Cependant, si cet examen lorsqu'il est possible, est d'une réelle valeur ; ses applications s'effacent devant d'autres méthodes.

— *Modifications de l'Amylasémie.*

L'application au diagnostic des oreillons de l'augmentation du taux de l'amylase sanguine est récente : elle date de 1943.

Murphy et ses collaborateurs (1943) trouvent la réaction positive 28 fois sur 35 cas d'oreillons.

Zelman (1944) : 34 positifs sur 89 à l'entrée à l'hôpital (soit 38 %), alors qu'au quinzième jour de la maladie il n'en compte plus que 9 %.

Appelbaum (1944) : note 45 positifs sur 50.

Candel et Wheelock (1946) rapportent que sur 224 malades examinés dès les premiers jours, 96 % sont positifs. A la première semaine, ils n'en trouvent que 84 %, et ce taux diminue encore pour atteindre 27,5 % à la quatrième semaine.

Wolman et coll. (1947) : ont étudié 702 sérums provenant de 101 malades. Ils trouvent la réaction positive dans

94 % des cas. Mais ils pensent que l'atteinte parotidienne en est la cause essentielle, alors que les localisations autres du virus ourlien (sous-maxillaires, sub-linguales, pancréas, testicule) sont de moindre importance.

Sédallian et coll. (1951), sur 11 cas d'oreillons trouvent constamment des taux élevés. Ils appliquent alors la méthode au diagnostic de 6 méningites dites lymphocytaires, et affirment l'étiologie ourlienne pour 2 d'entre elles. Pour les 4 autres, la négativité de la réaction leur fait repousser cette étiologie, malgré que pour l'une d'elles ils aient obtenu une réaction de fixation du complément positive. La comparaison qu'ils tentent alors d'établir entre ces 2 réactions paraît reposer sur des bases bien fragiles. En effet, pour tous les cas, sauf un, il semble que la recherche des anticorps fixant le complément ait été trop précoce : un délai de 10 jours après le début de la maladie étant nécessaire.

Boquien, enfin, dans une communication faite à R. Sohier, trouve que l'augmentation du taux de l'amylase sanguine n'est pas constante chez les oreillards.

Ainsi donc, si cet examen semble avoir une réelle valeur au stade précoce de la maladie, il semble que ses défaillances soient résumées dans les deux points suivants :

- inconstance de la positivité,
- intérêt surtout pour les localisations parotidiennes.

Méthodes spécifiques.

1° — Méthodes directes.

— Inoculation à l'animal : elle ne semble actuellement capable de reproduire la maladie que chez le singe. Certains animaux de laboratoire cependant donnent, après inoculation du virus, une réponse sérologique par montée d'anticorps.

En fait, l'inoculation se révèle un moyen très peu pratique : l'unique animal d'expérience, le singe, n'étant pas commun dans nos laboratoires.

— Isolement du virus. Il se fait directement sur œuf embryonné à partir de différents produits pathologiques :

La salive parotidienne, dont le prélèvement doit être effectué au plus tard le septième jour de la maladie ;

La salive totale ;

Le liquide céphalo-rachidien : que l'on doit recueillir du deuxième au septième jour ;

Le sang dont les deux parties : plasma et globules semblent contenir le virus mais d'une manière très éphémère qui ne dépasse pas le premier jour.

Ces produits sont inoculés dans l'amnios, qui représente à l'heure actuelle le seul milieu de culture satisfaisant, en dehors de l'homme et du singe. La technique est délicate et tous les détails en sont rapportés dans la thèse de Esser (Lyon, 1952).

2° *Méthodes indirectes.*

— Réaction de Fixation du Complément. :

Au décours de la maladie apparaissent des anticorps spécifiques : la difficulté a résidé dans l'obtention d'un antigène convenable capable de les fixer. En 1942, Enders et coll. proposent un broyat de glande parotide de singe infecté expérimentalement.

La voie pratique n'est en fait ouverte que depuis que l'on connaît les cultures sur œuf embryonné, et Habel, en 1946, utilise un antigène obtenu à partir du jaune. Le meilleur milieu semble réalisé par la cavité allantoïdienne lorsque l'adaptation du virus est parfaite. Après titrage, l'on définit l'unité antigénique, la conservation se faisant à + 4°.

Au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon, Sohier et Esser utilisent une souche virale isolée à partir du liquide céphalo-rachidien du malade Eve... atteint de méningite aigüe ourlienne au troisième jour d'une parotidite. Il est à remarquer que si les souches employées va-

rient avec les auteurs, il ne semble plus en fait exister de formes antigéniques différentes du virus ourlien.

Résultats pratiques dans le diagnostic des oreillons :

Aux tous premiers jours de la maladie, le taux des anticorps est nul ou très faible. C'est entre le dixième et le vingtième jour que s'amorce nettement l'élévation ; les taux les plus élevés s'observant après le vingtième jour. Ainsi donc, l'apport pour la mise en œuvre du diagnostic est un peu tardif : il exige une dizaine de jours, mais sa fidélité ne se dément pas.

Il nous faut ajouter qu'une positivité nette au début de l'affection (dans la première semaine qui suit l'apparition des signes cliniques par exemple), loin d'être en faveur de l'étiologie ourlienne prend une valeur négative et fait discuter ce diagnostic.

— Réaction d'inhibition de l'hémagglutination.

L'existence d'une hémagglutinine spécifique a été mise en évidence par Levens et Enders (1945). Puis ont suivi les travaux de Béveridge et Lind (1946), Burnet (1946, G. Henle, W. Henle et Harris (1947) et Weil et Beard (1948), Ginsberg et Horsfall (1948).

Par la suite, on pouvait démontrer l'existence chez les convalescents d'oreillons, d'un anticorps inhibant ce phénomène (Enders et Levens, Stokes, Maris et Bérenberg).

C'était la voie ouverte à une nouvelle méthode de diagnostic sérologique ; mais très vite devait apparaître une difficulté, à savoir qu'il existe dans l'œuf embryonné des inhibiteurs non spécifiques.

La technique utilisée au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon est dérivée de celle proposée par Salk pour la grippe.

Résultats pratiques dans le diagnostic des oreillons.

Sohier et Esser (1952) rapportent une étude portant sur 108 sérums de 44 malades prélevés de la façon suivante :

les sérums précoces entre le 2^e et le 9^e jour, les sérums tardifs du 10^e au 25^e, quelquefois même plus tard.

Ils comparent les deux échantillons et constatent très fréquemment (93,2 % des cas) une augmentation du pouvoir inhibiteur signant la positivité de la réaction.

— Comparaison entre ces deux réactions sérologiques :

C'est encore aux travaux de Sohier, Esser que nous nous adressons.

1° — Il y a concordance entre les données des deux réactions : une étude portant sur 88 sérums de 44 malades l'a démontré, sauf en 1 cas.

2° — Pour un diagnostic précoce, les deux méthodes semblent avoir la même valeur. Cependant il est certain que l'inhibition de l'hémagglutination est plus sujette à erreur ; mais peut rendre d'utiles services dans les cas où le sérum à expertiser possède un pouvoir anti-complémentaire.

— Réaction intra-dermique :

Quelle est sa place dans l'ensemble des méthodes actuelles de diagnostic ? Pourra-t-on, de sa pratique, obtenir des enseignements valables ? Il faut le dire, elle ne semble avoir qu'un rôle d'appoint modeste et n'a de signification que par sa négativité. En effet, comme nous l'avons pu constater aux tout premiers jours de l'infection, la plupart des sujets ne donnent pas de réponse locale à l'injection. Pratiquée sur 33 oreillards dès leur arrivée à l'hôpital, elle s'est révélée négative chez 29 (87,9 %) et positive chez 4 autres. Sa positivité doit donc, dans les cas litigieux, faire discuter l'étiologie.

Puis comme la maladie évolue, la réaction se positive, et au vingtième jour qui précède la sortie des patients, certains mais non encore tous répondent à l'injection par œdème et érythème. Mais à ce stade tardif, l'intérêt de la méthode est fortement réduit.

De plus, en regard du faible intérêt qu'il présente, le test cutané amène une cause d'erreur importante dans l'interprétation ultérieure de la courbe des anticorps. Ainsi pour la malade B... qui, pris dans une épidémie se présentait avec douleurs parotidiennes sans tuméfaction, les tests intra-dermiques pratiqués au premier et au vingtième jour restaient négatifs. On pouvait noter les taux d'anticorps fixant le complément suivants :

1^{er} jour = 0

10^e jour = 1/16

20^e jour = 1/16

Or, les malades font généralement des montées d'anticorps beaucoup plus nettes et le 1/16 n'est qu'un taux de vaccination tel qu'on l'obtient par la pratique des injections intra-dermiques. L'inconvénient de la méthode apparaît nettement et sans doute ne survivra-t-elle pas à la critique médicale et disparaîtra du groupe des éléments du diagnostic des oreillons. En effet, la vaccination telle que nous l'avons pratiquée est faite de deux injections intra-dermiques à trois semaines d'intervalle ; et la recherche de l'allergie cutanée en est le premier temps. Sa nette influence sur la montée des anticorps constituera la cause d'erreur essentielle, en présence de laquelle il sera difficile d'interpréter certains résultats sérologiques qui sont lorsque non entachés, de loin plus spécifiques, plus fidèles, en cela plus précieux.

En deux autres cas, la pratique de l'intra-dermo réaction devait nous désorienter. Pour les malades J... et S... pris dans la même épidémie. Par l'interrogatoire, nous apprenions qu'ils avaient déjà dans les années précédentes contracté les oreillons. Certes, la positivité du test cutané plaidait en faveur de cette hypothèse. Elle pouvait nous faire admettre soit une récurrence, soit des renseignements erronés, soit une défaillance de la méthode. Le tableau clinique très flou pour l'un et pour l'autre (douleurs parotidiennes sans fluxion nette) ne permettait pas de trancher la question. La pratique trompeuse du test

cutané ne put permettre même après examen sérologique d'affirmer soit la maladie, soit la simple stimulation d'anticorps préexistants.

La durée de la positivité de la réaction cutanée est éminemment variable. Ainsi lorsqu'on recherche l'état immunologique de sujets en dehors de tout contagé, l'on s'aperçoit qu'il n'y a pas de parallélisme entre les antécédents (et la date de ceux-ci) et la réaction cutanée. Quelques résultats personnels, comparés à ceux d'autres auteurs, sont reportés plus loin.

Quant à la technique de ces intra-dermo réactions, nous en entamons l'étude ci-après en tête des recherches sur l'état immunologique des individus pris soit au hasard, soit dans des collectivités où sévissaient les oreillons.

B. — ETUDE DE L'ETAT IMMUNOLOGIQUE DES INDIVIDUS

1. — Technique des tests intra-dermiques.

Les produits ont été préparés au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Lyon. Ils consistent en :

Vaccin VCR : une souche virale isolée à partir du liquide céphalo-rachidien du malade Eve... atteint de méningite aiguë ourlienne au 3^e jour d'une parotidite est adaptée au liquide allantoïdien. On utilise ce liquide après de nombreux passages et on le titre par rapport à un anti-sérum connu, de façon qu'une dilution du quart reproduise le titre trouvé avec l'antigène de référence Lederlé.

Il est utilisé à 2 unités antigéniques dans 1 cc, par dilution au 1/2 dans un tampon phosphaté (0,11 mol).

Puis pour la conservation de son pouvoir antigénique, il est formolé à 0,5 0/00.

Vaccin Lederlé : Nous avons couplé l'étude du VCR avec celle du produit Lederlé nous accordant ainsi la référence permanente d'un produit d'utilisation connue. Il nous vient

directement des Laboratoires Lederlé. A l'utilisation, nous l'avons dilué au 1/10.

Le rapport entre la dilution du vaccin Lederlé et celle employée pour le VCR est donné par un simple calcul. Le premier étant un liquide allantoïdien concentré à 5 fois son volume initial et utilisé à la dilution de 1/10, il correspond à une dilution de moitié du produit VCR pur.

Matériel témoin : Il consiste en un liquide allantoïdien non infecté. Il subit les mêmes manipulations que le VCR : il est dilué à moitié et formolé au même taux.

— Mise en pratique :

Sur chaque sujet, nous avons fait trois injections intra-dermique d'après le schéma suivant :

Avant-bras droit : 1/10 mm³ du produit témoin
1/10 mm³ du produit Lederlé.

Avant-bras gauche : 1/10 mm³ du produit VCR.

Nous avons procédé aux lectures après 24 à 36 heures.

Les critères de positivité que nous avons adoptés sont arbitraires. Ils calquent ceux donnés par Cabasso, Ruegseger, Looser et Cox en 1948, à savoir :

1 cm au minimum d'érythème lorsqu'on a de l'oedème.

2 cms au minimum lorsque l'oedème fait défaut.

2. — Résultats personnels.

Lorsqu'en conclusion d'un précédent chapitre, nous disions la valeur toute relative du test intra-dermique dans le diagnostic de la maladie, et la cause d'erreur profonde qu'elle entraînait, nous nous réservions ici d'en montrer l'intérêt. Ainsi lorsque dans une collectivité se déclarent des cas d'oreillons, la sanction pratique est de consigner à la chambre les autres membres de ce groupement ou du moins ceux qui cohabitent avec les sujets atteints. Que de perte de temps, que de complications ! La question qui se pose est la suivante : est-il possible de désigner les non-réceptifs et leur épargner l'isolement ? Quelle est dans ces

cas la valeur du test cutané ? Nous en aurons un aperçu en commentant les résultats obtenus sur un certain nombre d'individus pris dans un milieu d'épidémie. Puis ensuite, nous n'omettrons pas de citer les antécédents de maladie. Puis enfin en quelques graphiques, nous ferons la synthèse de toutes ces données.

a) Sur les membres d'une collectivité où sévissait une épidémie d'oreillons : l'étude porte sur 170 cas et se localise dans un camp militaire. Les malades appartenaient à trois compagnies distinctes, que nous nommerons pour la commodité A, B, C, l'infection s'étant propagée successivement à chacune d'elles. Intervenant dès que possible après l'éclosion des premiers cas de maladie, nous avons pratiqué nos tests intra-dermiques :

Pour le groupe A comprenant 34 sujets : aucun autre cas de maladie n'était enregistré.

Pour le groupe B comprenant 60 sujets : on pouvait noter 7 nouveaux cas d'oreillons chez lesquels les tests cutanés montraient six négatifs, un douteux (pour 28 positifs dans le groupe et 88 pour A+B+C).

On peut donc admettre avec une faible cause d'erreur que les sujets présentant une allergie jugée positive d'après les critères cités plus haut, ne sont pas susceptibles de faire la maladie.

Pour le groupe C composé de 76 sujets : aucun cas de maladie dans les suites.

Pour clore ce paragraphe, nous présentons un tableau où sont confrontés les résultats des tests cutanés et ceux des réactions de Fixation du Complément, pratiquées sur des sérums prélevés le même jour. Cependant les échantillons de sang n'ont pu être obtenus sur tous les sujets.

Taux d'anticorps (R. de fixation du C')	0		1/8		1/16		1/32		1/64		> 1/128	
	ID +	ID -	ID +	ID -	ID +	ID -	ID +	ID -	ID +	ID -	ID +	ID -
A	6	12	3	3	1	5	1	2				1
B	9	4			1							
C	4	0	6	1								
TOTAL	19	24	9	4	2	5	1	2				1

Légende : ID + = test cutané positif
ID - = test cutané négatif.

On pouvait ainsi noter qu'il n'existe pas de rapport entre la positivité du test intra-dermique et le taux des anticorps fixant le Complément. De fait, chez les sept du groupe B qui firent la maladie par la suite, ce taux s'avérait constamment nul. D'où l'hypothèse : les sujets à sérologie ourlienne positive ne sont pas susceptibles de contracter la maladie. Certes l'idéal serait pour juger cette non susceptibilité d'exiger les positivités dans les deux épreuves. Mais est-il possible sur le plan pratique de les réaliser toutes deux ? Les méthodes sérologiques exigent un personnel spécialisé, un matériel adéquat, et semblent en cela dépasser le cadre d'une étude pouvant porter sur l'état immunologique de groupements importants. Les tests cutanés trouvent par contre une indication parfaite, la simplicité du geste qu'elles exigent pouvant permettre leur réalisation sur une grande échelle.

b) Sur des sujets dits normaux : l'étude porte sur 80 sujets en dehors de tout contag, pour lesquels nous avons trouvé :

53 positifs : soit 70 % ;

27 négatifs : soit 30 %.

Les antécédents n'ont pu être décelés que pour 63 d'entre eux. Ils nous ont permis d'aboutir aux résultats suivants :

— Sujets sans antécédents d'oreillons = 37 pour lesquels on relève :

19 tests cutanés positifs,

18 tests cutanés négatifs.

— Sujets ayant présenté la maladie antérieurement = 26 :

20 tests cutanés positifs,

6 tests cutanés négatifs.

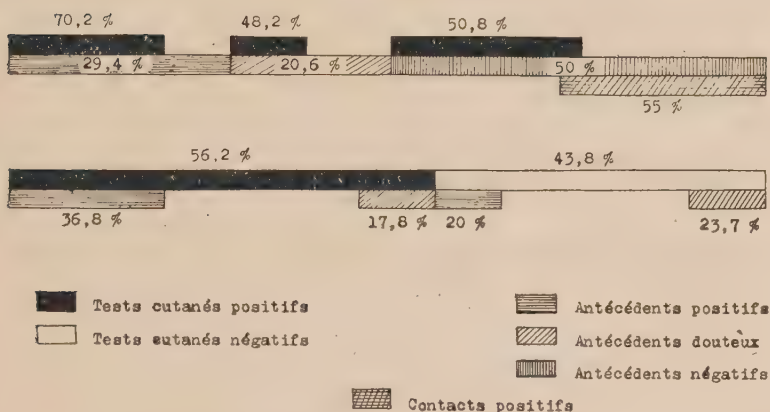
Ainsi donc, vingt fois sur vingt-six où l'on pouvait noter la maladie faite antérieurement, on trouvait des tests cutanés positifs ; par contre chez les trente-sept autres, à peu près autant de positifs que de négatifs. Pour ces derniers, nous n'omettons pas de signaler qu'assez souvent l'on peut relever des contacts directs avec des oreillards :

Or, nous savons qu'il existe des formes atténuées et même des formes inapparentes de la maladie.

c) si maintenant nous voulons réunir tous nos résultats, nous pouvons bâtir les graphiques suivants :

Rapport entre les antécédents ourliens et les réponses des tests intra-dermiques

Etude portant sur 251 sujets.



Le premier schéma prend pour base de départ les antécédents de maladie notés chaque fois que cela fut possible.

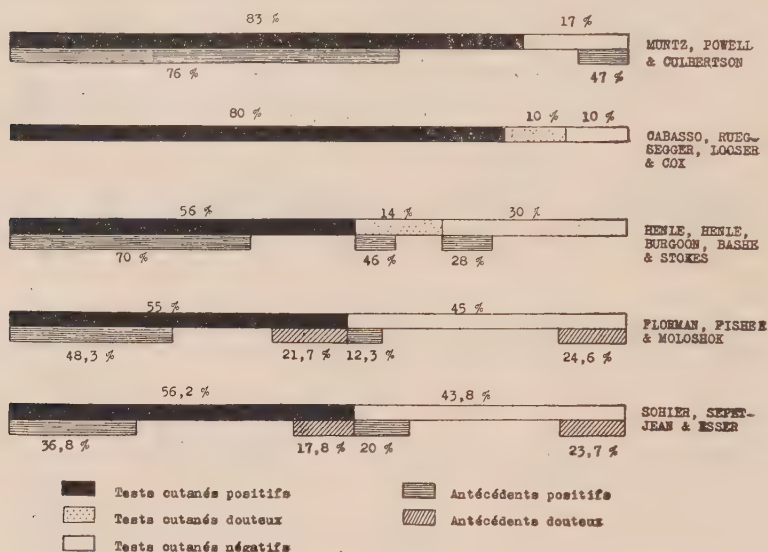
Sur chacune des cases ainsi constituée sont reportés les pourcentages des tests intra-dermiques positifs, puis en regard des sujets sans antécédents, nous avons reporté le taux des cas où l'on pouvait par l'interrogatoire relever un contact direct avec un oreillard.

Le deuxième schéma inverse les positions et sur la base des pourcentages d'intradermo réactions positives et négatives, montre dans chacun des cas la proportion d'individus qui disent avoir eu la maladie, ou soupçonnent simplement le fait.

3. — Résultats comparés avec ceux d'autres auteurs.

Il nous a paru intéressant afin de clore cette étude sur l'allergie cutanée, de présenter un tableau récapitulatif où sont indiqués les résultats obtenus par la plupart des

auteurs et d'y comparer les nôtres. Afin d'éviter une cause d'erreur grossière, nous n'avons reporté ci-après que les travaux effectués avec l'antigène cultivé sur œuf embryonné.



Interprétation.

Une certaine unité se dégage des travaux 3, 4, 5, qui notent chacun environ 56 % d'intra-dermo réactions positives lorsque pratiquées sur des collectivités, sans discernement des antécédents.

Quelques divergences cependant quant au taux d'antécédents positifs correspondant aux tests cutanés positifs. Le chiffre que fournit notre travail est inférieur à ceux des autres auteurs. Devons-nous incriminer les difficultés réelles de l'interrogatoire décelées en deux occasions : l'une pour la compagnie de sujets Nord-Africains (33), l'autre sur un groupe de 20 malades mentaux ?

C. — CONCLUSIONS GENERALES RELATIVES AUX TESTS INTRA-DERMIQUES

1. — Le test cutané pratiqué à la phase aigüe de la maladie s'avère négatif dans la plupart des cas (29 sur 33 étudiés). Il se positive au décours de l'infection. Cependant, sa pratique est à rejeter au point de vue diagnostique, car elle apporte une grande cause d'erreur dans l'interprétation des réactions de Fixation du Complément.

2. — Ce test pratiqué sur 170 sujets pris dans une épidémie a pu fournir d'utiles renseignements. L'ayant exécuté sitôt les premiers cas de maladie, nous notions 80 négatifs et 90 positifs. Les sept sujets qui firent ensuite la maladie se départageaient comme suit : 6 négatifs et 1 douteux ; ce qui peut permettre de supposer avec une faible cause d'erreur, que les sujets à intra-dermo positive ne sont pas susceptibles de faire la maladie.

3. — Quoique bon nombre d'auteurs n'aient pas jugé utile de pratiquer les réactions avec le liquide témoin, nous les avons exécutées et trouvé 9 positifs sur 284 tests, c'est-à-dire environ 3 %.

CHAPITRE III

VACCINATION CONTRE LES OREILLONS

A. — POSITION DU PROBLEME

I. — Intérêt de la méthode.

Il est classique et justifié de considérer comme bénigne la maladie ourlienne, car elle est rarement mortelle. Cependant, elle reste une affection fâcheuse, et les dirigeants des collectivités le savent bien car ils redoutent son incidence élevée, et de là, la gêne extrême qu'elle peut apporter dans la bonne marche d'un service; les médecins connaissent la gravité de certaines localisations. De plus, l'on peut se demander quelle est son incidence sur le produit de conception lorsqu'elle survient à différentes époques de la grossesse. Et enfin, il nous sera permis de signaler les possibilités ouvertes d'induire pour des études portant sur des virus de connaissance moins précise certains résultats obtenus pour le virus ourlien.

a) — *Rappel de la morbidité ourlienne.*

Les oreillons sont très contagieux et dans les villes peu d'individus n'y échappent dans leur enfance. D'après la statistique de Wesselhoef, 80 % de la population urbaine a contracté la maladie avant l'âge de 17 ans. Or, les récidives on le sait sont exceptionnelles et Radin en dénombrait 0,80 % sur 5.756 cas étudiés. La conséquence pratique

en est que les sujets ayant été atteints d'une forme apparente de la maladie seront considérés comme non réceptifs. Il faut encore ajouter à ce groupe, nombre de sujets qui déclarant n'avoir jamais eu les oreillons nous apprennent cependant qu'ils ont été en contact direct avec des sujets atteints de manifestations typiques ; ils ont pu présenter d'ailleurs une forme fruste ou inapparente.

Ainsi donc, le pourcentage des réceptifs est faible chez les adultes. Seuls ou presque, les enfants et les ruraux qui souvent au point de vue épidémiologique réagissent dans nos villes comme des enfants, entretiendront les épidémies. Et même dans ce cadre, les échanges de plus en plus nombreux entre villes et campagnes ont considérablement diminué cet apport de réceptifs.

Tout ceci certes ne plaide guère en faveur d'une vaccination. Pour la justifier, nous pourrions citer quelques chiffres beaucoup plus éloquents en la matière que les mo's.

Ce sont d'abord des résultats empruntés à l'Armée Française durant la première guerre mondiale.

En 1914 : 1.260 cas d'oreillons ;

1915 : 14.036 ;

1916 : 10.998 ;

1917 : 1.668 ;

1918 : 18.520.

En même temps qu'ils recensaient le nombre de cas, les Services de Santé notaient la mortalité infime de cette infection puisqu'ils ne relevaient que onze décès. Et encore incriminaient-ils plus souvent les infections secondaires comme responsables des terminaisons fatales.

Dans les armées américaines, toujours au cours du premier conflit mondial. l'on relève que seules les maladies vénériennes et la grippe ont pu occasionner de plus grandes pertes de temps. En 1918, le recensement des admissions dans les hôpitaux militaires, nous apprend que 7,15 % sont alors motivées par les oreillons (au total 166 000 cas) ;

De même en 1940 pour cette même armée, l'on pouvait dire : les oreillons arrivent juste après les maladies vénériennes dans les statistiques de morbidité par infections aiguës des jeunes recrues.

Il n'est donc qu'à se référer à ces chiffres pour se persuader de l'intérêt d'une mesure prophylactique operable sur une grande échelle. Encore est-il qu'ils ne traduisent qu'imparfaitement la très grande gêne que peut apporter l'éclosion des cas de maladie. Car en effet, la sanction pratique est d'isoler à la chambre pour 21 jours tous les sujets qui cohabitent avec le malade. Cet isolement pouvant lors de l'apparition de nouveaux cas se prolonger très longtemps.

b) — *Gravité de certaines localisations.*

Chez l'enfant la maladie n'a ni la sévérité, ni les complications, ni les séquelles observées chez l'adulte. Par contre, chez ce dernier, orchites, méningo encéphalites et méningites peuvent prendre une allure sévère. Or, l'on sait que chez l'adolescent pubère l'orchite peut entraîner une azoospermie qui, dans certains cas, sera définitive. Connaissant ces faits de manière précise, il devient logique de se demander si certaines stérilités féminines observées sont en rapport avec une atteinte ourlienne antérieure.

Les autres localisations, pancréatiques, thyroïdiennes, lacrymales, surrénales, de l'appareil locomoteur (rhumatisme), endocarditiques, myocardiques, phlébitiques, rénales sont rares (sauf peut-être pour la première) et ne constituent donc pas un argument sérieux.

c) — *Rôle possible du virus ourlien sur l'évolution de la grossesse et sur le produit de conception.*

En 1941, les travaux de Gregg jettent un jour nouveau sur l'étiologie de certaines malformations congénitales relatives à l'influence de la Rubéole sur le produit de conception. Ils font ressortir que lorsque l'atteinte se produit durant les deux premiers mois de la grossesse, le pourcentage des malformations (à savoir : cataracte, cardiaques, microcéphalie, surdimutité) est de 100 %.

Par la suite, de nombreux auteurs, s'initiant de ces travaux essentiels ont étudié le rôle des diverses infections survenant au cours de la gestation. Il ne nous appartient pas de les rapporter ici. Par contre, nous pouvons nous demander si les oreillons peuvent avoir une action tératogénétique : la question est à l'étude.

Ce que l'on connaît mieux, c'est le rôle de cette infection sur l'évolution de la grossesse.

Joseph Humphries, en 1947, publie les résultats suivants portant sur quatorze cas :

— 6 eurent les oreillons au moment ou près de l'accouchement qui se fit sans complications avec enfant normal.

— 3 autres au moment de l'accouchement présentèrent oreillons et toxémie gravidique. Dans chacun des cas naît un enfant normal. Dans l'un la toxémie pouvait être rapportée exactement au début de la parotidite.

— Chez deux autres (enceintes de 7 et 8 mois respectivement), l'épreuve de travail débute deux jours après la parotidite. Quoique l'accouchement et les suites de couches fussent normales, les enfants moururent. L'autopsie effectuée pour un seul d'entre eux révélait en plus de la prématurité, des lésions pulmonaires d'atélectasie.

— Chez les trois dernières : l'une eût les oreillons dès le septième mois, guérit sans complications et accoucha à terme d'un enfant normal. La seconde devait avorter à quatre mois (1 semaine après le début de la parotidite). Enfin, chez la dernière, la maladie développée durant le deuxième trimestre de la grossesse de par les douleurs et crampes abdominales qu'elle entraînait, devait justifier le diagnostic obstétrical de menace d'avortement.

En conclusion, il apparaît que la maladie ourlienne peut provoquer avortements ou accouchements prématurés; son rôle dans la genèse des malformations congénitales étant encore du domaine hypothétique.

d) — *Portée indirecte des résultats obtenus.*

Malgré les immenses progrès réalisés depuis ces dernières années en virologie, il est évident que de nombreuses inconnues persistent. Lorsque l'on possède un virus maniable, d'obtention facile, on l'étudie d'une manière très poussée. Ce fut le cas pour la grippe ; dépassant le cadre de cette maladie, on a pu appliquer à d'autres virus les connaissances acquises sur le virus grippal.

L'étude du virus ourlien peut comporter les mêmes avantages : on sait isoler l'élément responsable, on sait le cultiver, on peut préparer à partir de sa forme tuée, des vaccins. Il devient logique d'admettre que les progrès réalisés pourront dans l'avenir nous permettre d'obtenir sur le même thème ou sur des variantes approchées, des produits capables d'immuniser contre d'autres affections virales.

2. — Indications.

Nous sommes en présence d'une vaccination difficilement généralisable. En effet, si au cours du précédent chapitre nous avons présenté les arguments qui en justifient le bien fondé, il n'en reste pas moins qu'à l'heure actuelle bon nombre de vaccinations sont exigées pour des maladies plus graves : variole, diphtérie, tétanos, typhoïde, tuberculose.

Aussi devons-nous dès lors discuter ses réelles indications. Dans toute collectivité d'individus : armée, internats, maisons d'enfants, camps de vacances, hôpitaux, etc., la mesure sera justifiée. Dans tous ces cas devra-t-on, dans la mesure du possible, sélectionner les réceptifs et seuls les vacciner ? Devra-t-on plus globalement intervenir sur tous les sujets sans discrimination ? La simplicité et l'innocuité de la méthode nous feront plus volontiers opter pour la seconde solution.

Les groupements militaires sont de ceux qui destinent leurs membres à vivre ensembles durant une période plus ou moins longue et réalisent des lieux de choix pour l'étude d'une vaccination. Une grande partie de notre travail a été réalisée dans l'un d'eux.

B. — PLACE DE LA SERO-PROPHYLAXIE

Nous devons avant d'entamer une étude détaillée de la vaccination et de ses résultats, dire quelques mots sur la prophylaxie classique, connue, éprouvée, qui utilise les sérums de convalescent. Ses limites sont très apparentes et il est évident qu'elle reste une mesure individuelle. Il n'est ni question, ni possible de la pratiquer sur une grande échelle. Ainsi donc, dès l'abord, nous pouvons opposer la séro-prophylaxie : mesure individuelle, à la vaccination : mesure collective.

Les résultats obtenus par la séro-prophylaxie ne sont pas tout à fait satisfaisants, mais la faille est facile à déceler. Elle est identique pour toutes ces méthodes de prophylaxie qui utilisent les sérums humains. En effet, le facteur précocité d'intervention est essentiel et dans nombre de cas l'injection doit être trop tardive. Il faudrait pouvoir intervenir dès la notion de contact avec un oreillard, et établir de nouvelles statistiques dans ces conditions. Il est évident cependant que la portée pratique de cette idée est à peu près nulle.

Pour l'obtention de ces sérums, il est préférable d'utiliser des mélanges de plusieurs et de ne pas les prendre chez les oreillons frustes, ni chez ceux déjà traités par le sérum. Le produit obtenu peut être titré, par les méthodes de Fixation du Complément, et d'Inhibition de l'hémagglutination, pour en apprécier l'efficacité. Les titres trouvés après délais de 1 à 2 ans sont encore significatifs. Sohier et Esser (1952) publient des résultats probants : ayant expertisé 44 sérums conservés depuis un an environ en ampoules scellées à $+4^{\circ}$ concernant 22 malades, ils pouvaient dire que chez 20 d'entre eux, le taux d'anticorps fixant le Complément restait significatif. La même expérience pratiquée en réaction d'inhibition de l'hémagglutination, après des intervalles de 15 à 24 mois et dans les mêmes conditions, démontrait que dans 59,5 % des sérums étaient mis en évidence des anticorps inhibants. Dans ces conditions, la nécessité d'opérer des mélanges afin d'éviter les causes d'erreurs grossières devient évidente.

Mais, très certainement, si les taux de ces deux anticorps reflètent la valeur immunisante d'un sérum, ils ne la reflètent qu'en partie, et d'autres témoins de cette propriété existent que nous ne savons pas doser.

En pratique, l'injection de sérum doit être très précoce, la dose ne peut être inférieure à 20 c/c, que l'on pourra faire en une seule, ou mieux en deux fois à cinq jours d'intervalle.

C. — ESSAIS DE VACCINATION

1. — Matériel et techniques

Le matériel ne diffère aucunement de celui utilisé pour les réactions intra-dermiques. Les injections et les titrages que nous avons effectués sont schématisés dans l'ordre chronologique comme suit :

Premier jour: prise de sang, que nous nommerons OR 1,

injection intra-dermique: VCR $1/10 \frac{m}{m} 3$,

Lederle $1/10 \frac{m}{m} 3$,

Témoin $1/10 \frac{m}{m} 3$.

ce qui nous permet par la même occasion d'apprécier les tests cutanés dans les 24 heures qui suivent.

21^e jour : deuxième prise de sang = OR 2.

deuxième injection intra-dermique,

soit $2/10^e$ de VCR,

soit $2/10^e$ de Lederlé.

60^e jour : *environ*, troisième prise de sang = OR 3.

Ces conditions ont pu être idéalement remplies lors d'une étude portant sur vingt adultes vivant en collectivité étroite. Chez eux même, des prises de sang intermédiaires nous permirent de surveiller d'une manière plus étroite l'ascension et le devenir des anticorps produits.

A signaler que tous les résultats des titrages sont donnés en taux d'anticorps fixant le Complément.

2. — Résultats.

Nous avons essayé dans la mesure du possible de nous rapprocher en chaque occasion du schéma ci-dessus. Mais

les difficultés réelles quant à l'obtention des sérums, les sujets que l'on perd de vue, tout ceci nous obligea souvent à dévier de la ligne tracée. Ainsi, lorsque nous vaccinions soixante sujets, nous n'obtenions d'eux que dix sérums pour la première prise et vingt pour la troisième. Aussi, pour pouvoir comparer les résultats, avons-nous tout ramené à des pourcentages.

Nous avons pu séparer en trois catégories distinctes les individus ayant subi la vaccination :

a. — Sujets dits normaux : en dehors de tout cas de maladie ;

b. — Sujets vivant au milieu épidémique dans un camp militaire et répartis en :

- 1 compagnie de sujets Nord-Africains,
- 2 compagnies distinctes d'Européens

Pour la commodité, nous avons nommé ces compagnies : A, B, C.

c. — Sur un petit groupe de vingt sujets vivant en collectivité fermée (asile) et en dehors de toute épidémie connue, pour lesquels nous avons pu étudier de façon précise les modifications humorales.

a. Sujets dits normaux.

	< 1/8		1/8		1/16		1/32		1/64		1/128		1/256		TOTAL
OR ₁	37	86	3	7	2	4,6	1	2,3							43
OR ₂	4	10	6	15,4	5	12,8	9	23,6	11	28,2	4	10			39
OR ₃	2	7,7	1	3,8	11	40,7	7	26	5	18	1	3,1			27

Sont portés dans les colonnes verticales pour les différentes dilutions du sérum donnant la Fixation du Complément, le nombre de sujets et en regard le pourcentage qui correspond à ce nombre.

Les colonnes horizontales départagent les prélèvements sanguins successifs OR 1, OR 2, OR 3.

b. Sujets vivant en milieu épidémique.

Une petite épidémie s'étant déclarée dans un camp militaire, nous obtenions l'autorisation d'effectuer sur tous les sujets des compagnies atteintes, les vaccinations telles que nous les avons présentées, et nous intervenions dans le minimum de temps. Evidemment les résultats trouvés sont entachés d'erreur, car l'on ne juge que la montée des anticorps. Or, elle est influencée aussi bien par un contact de maladie chez des sujets aux antécédents positifs, que par des infections inapparentes, que par la vaccination.

Compagnie A.

	< 1/8	%	1/8	%	1/16	%	1/32	%	1/64	%	1/128	%	1/256	%	TOTAL
OR ₁	18	51,5	7	20	7	20	3	8,5							35
OR ₂	1	4	6	23	11	42	6	23	1	4	1	4			26

Nous n'avions pu obtenir d'échantillon OR 2 dans cette compagnie. Aucun autre cas de maladie n'était noté par la suite.

Compagnie B.

	< 1/8	%	1/8	%	1/16	%	1/32	%	1/64	%	1/128	%	1/256	%	TOTAL
OR ₁	7	78			1	11							1	11	9
OR ₂					3	35	5	55					1	11	9
OR ₃			4	20	5	25	3	15	6	30			2	10	20

La vaccination y fut effectuée sur soixante sujets, mais les difficultés matérielles ne nous permirent d'obtenir que le nombre restreint de sérums ci-dessus indiqué. Nous devons, dans cette compagnie, enregistrer au décours de la première injection de vaccin, sept hospitalisations pour oreillons, aux intervalles suivants :

- 2 le lendemain même,
- 2 après quarante-huit heures,
- 2 après quinze jours,
- 1 après dix-neuf jours.

Nous ne pouvons discuter que pour les trois derniers. Car il reste évident pour les quatre autres que le vaccin n'intervenant qu'en pleine incubation de maladie, ne pouvait prétendre avoir une action.

Cependant, pour ces délais de quinze et dix-neuf jours, l'argument peut être encore utilisé car on sait que la durée classique d'incubation est d'une vingtaine de jours.

Compagnie C.

	<1/8	%	1/8	%	1/16	%	1/32	%	1/64	%	1/128	%	1/256	%	TOTAL
OR ₁	11	55	8	40	1	5									20
OR ₃	7	19	3	7,5	4	11	14	38	8	22			1	2,5	36

La vaccination y fut opérée sur 76 sujets. Aucun autre cas de maladie n'était observé.

Résultats d'ensemble.

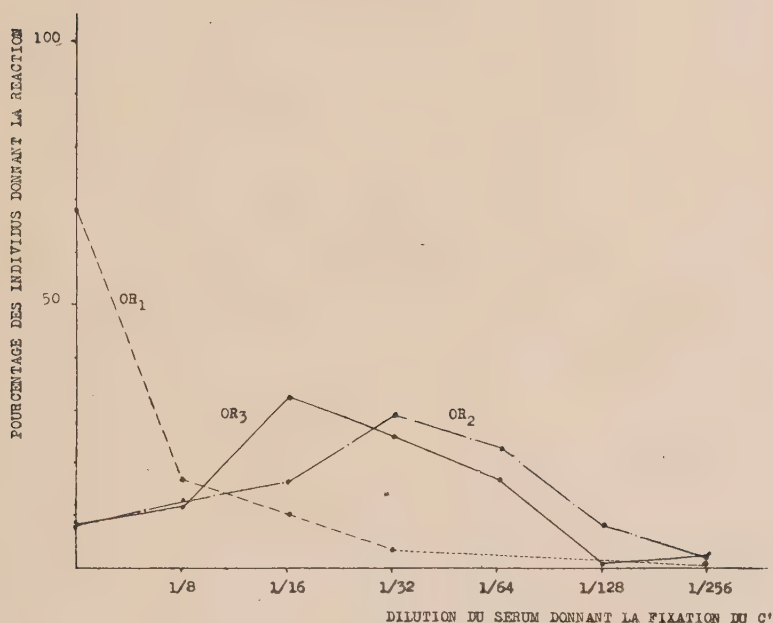
Nous avons voulu grouper dans un tableau récapitulatif tous les résultats présentés.

	<1/8	%	1/8	%	1/16	%	1/32	%	1/64	%	1/128	%	1/256	%	TOTAL
OR ₁	73	68	18	17	11	10,4	4	3,7					1	0,9	107
OR ₂	4	8,3	6	12,5	8	16,6	14	29,3	11	23	4	8,3	1	2	48
OR ₃	10	8,5	14	12	38	32,5	30	25,5	20	17	2	1,7	3	2,7	117

Pour essayer de simplifier cette présentation de chiffres, nous avons cru bon bâtir les deux graphiques suivants :

Premier graphique :

On porte en ordonnée les pourcentages d'individus,
en abscisse les taux d'anticorps fixant le Com-
plément.



On peut déduire de la lecture de ces courbes que :

— Au départ, de nombreux sérums ont des taux d'anticorps inférieurs au 1/8^e ;

— Que la plupart d'entre eux se positivent pour les prélèvements OR 2 et OR 3 ; mais que cependant il en existe qui ne réagissent pas à l'injection de vaccin.

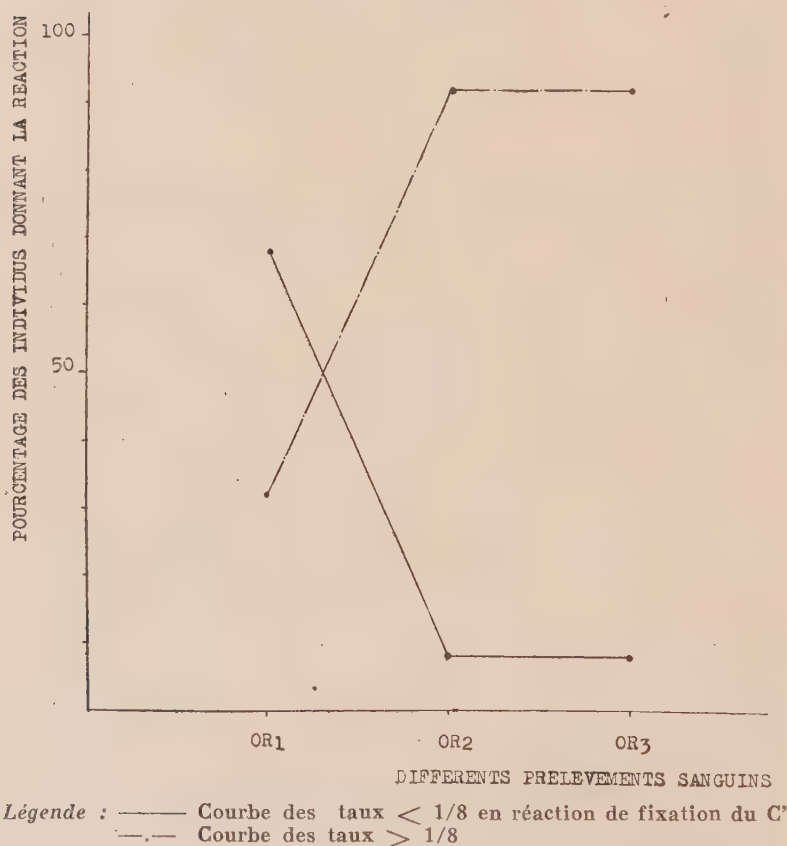
— Que les courbes représentant les prélèvements OR 2 et OR 3 sont comparables mais que cependant la dernière est légèrement décalée dans le sens des taux plus faibles. Ce qui montre bien que la deuxième injection de vaccin ne fait guère varier le taux acquis après la première et que celui-ci a plutôt tendance à baisser.

Deuxième graphique :

Pour simplifier encore l'interprétation, nous avons voulu représenter en deux courbes, l'une intéressant les taux d'anticorps nuls (c'est-à-dire $< 1/8$) et l'autre les taux $> 1/8$.

En abscisse : les trois prélèvements,

En ordonnée : les pourcentages.



c. Sujets vivant en collectivité fermée.

Nous avons sur deux groupes distincts de dix individus pratiqué pour l'un la vaccination avec le produit VCR, pour l'autre avec le Lederlé.

Les échantillons de sang furent prélevés au premier, dixième, vingtième, trentième et soixantième jour.

Nous aurions voulu compléter notre travail en fournissant les antécédents de ces sujets : cela ne nous a pas été possible, l'interrogatoire étant dans la plupart des cas infructueux.

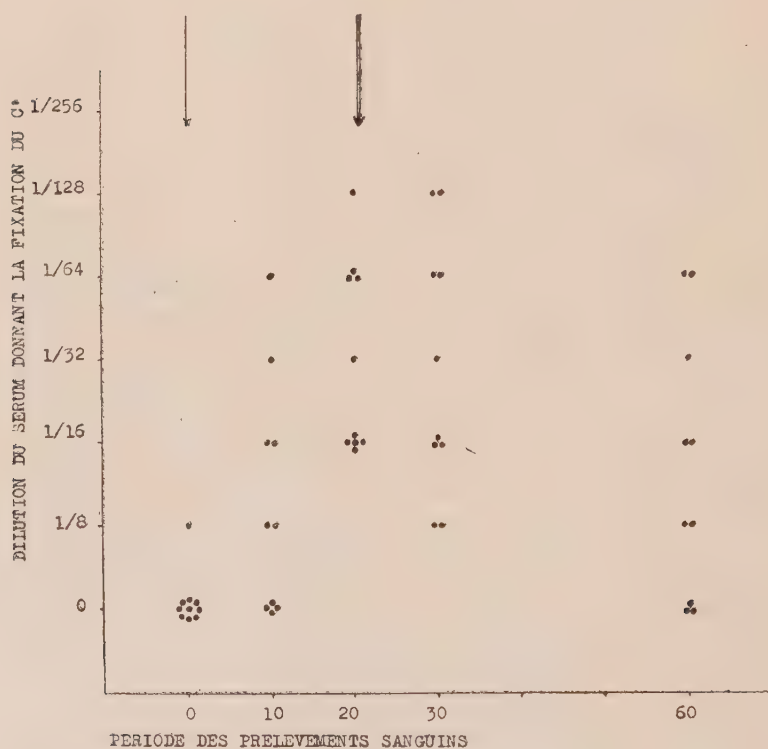
Le tableau suivant résume la succession des actes et des résultats.

	1ère IIR (1:10) le 4/3/52	Sang 1 le 4/3/52	Sang 2 le 14/3/52	Sang 3 le 24/3/52	2ème IIR (2:10) le 25/3/52	Sang 4 le 7/4/52	Sang 5 le 7/5/52
<u>V.C.R.</u>							
CAR...	+	0	1/8	1/16	+	1/16	1/16
COT...	-	0	0 (début)	1/16	-	1/16	1/8
DUM...	+	0	1/64	1/128	+	1/128	1/64
VIA...	+	0	1/32	1/64	+	1/128	1/32
SOK...	+	0	1/8	1/32	+	1/32	1/8
CHA... + (limite)		0	0 (début)	1/16	+	1/16	0
GRO...	+	0	0	1/16	non fait	1/8	0
FER...	+	1/8	1/16	1/64	+	1/64	1/64
HEN...	+	0	1/16	1/64	+	1/64	1/16
DER... + (limite)		0	0 (début)	1/64	non fait	1/8	0
<u>Lederle</u>							
FAE...	+	0	0 (début)	1/8	+	1/8	0
HRI...	+	0	0 (début)	1/16	+	1/16	0
DUC...	+	1/8	1/32	1/128	+	1/64	1/32
JAR...	+	0	1/64	1/256	+	1/256	1/128
BAU...	-	0	0	0	non fait	0	0
CHAM...	+	0	1/32	1/16	+	1/16	1/16
LAI...	+	0	0 (début)	1/8	+	1/8	0
GEN...	+	0	1/8	1/128	non fait	1/128	1/64
DJA...	+	0	0 (début)	1/16	+	1/16	0
NER...	-	0	0	0	-	1/8	0

Le représentation graphique de ces résultats, sur un mode original a permis d'effectuer les deux tracés suivants :

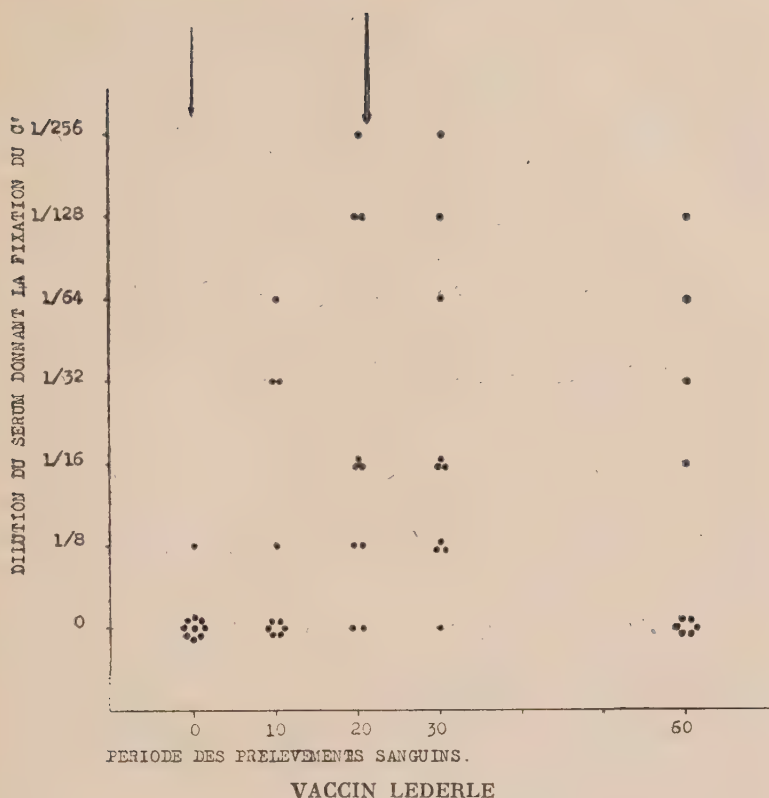
- portant en ordonnée les titres de Fixation du Complément,
- en abscisse les différents prélèvements et leur date.

Nous avons représenté par une flèche simple la première injection de vaccin, et par une flèche double la seconde schématisant ainsi les proportions utilisées.



VACCIN VCR

Chaque point représentant un individu, le nombre 10 de l'expérience est retrouvé en additionnant tous les points portés sur une même ligne verticale. Chacune de ces lignes correspondant à un prélèvement sanguin.



Interprétation.

Premier jour : le premier sérum montre par une coïncidence les mêmes résultats pour les deux groupes d'individus : neuf n'ont pas d'anticorps fixant le Complément décelables, tandis qu'un autre possède le taux de 1/8.

A rappeler que le jour même de ce prélèvement, nous administrons par voie sous-cutanée :

- pour le premier groupe : $1/10 \frac{m}{m}^3$ vaccin VCR,
- pour le deuxième groupe : $1/10 \frac{m}{m}^3$ vaccin Lederlé.

Dixième jour : les titrages montrent déjà une nette élévation. Il est à remarquer que l'ascension est plus régulière avec le produit VCR, puisqu'à cette date nous n'avons plus que quatre taux inférieurs au 1/8 contre 6 pour le Lederlé.

Vingtième jour : une ascension très nette des taux est notée dans l'un comme dans l'autre groupe. Cependant elle reste plus régulière avec le VCR et l'on n'a plus aucun sérum inférieur 1/8, alors qu'il en persiste deux avec le Lederlé.

Le lendemain de cette prise de sang, nous pratiquons la seconde injection :

pour le premier groupe : $2/10 \frac{m}{m}^3$ de vaccin VCR,

pour le deuxième groupe : $2/10 \frac{m}{m}^3$ de vaccin Lederlé.

En nous réservant cependant deux témoins dans chacun d'eux, pour lesquels nous nous abstenions de cette injection.

Trentième jour : les résultats sont à peu près identiques avec ceux de l'échantillon précédent. En aucun cas (cf. tableau), nous ne pouvions noter de différence de plus d'un tube entre ces deux examens. Nous pouvions faire deux déductions :

— La seconde injection de vaccin quoique faite à doses doubles n'a pas fait s'élever les taux préexistants.

— L'ascension nette du titre se situe entre le dixième et le trentième jour qui suivent la première injection.

Soixantième jour : à cette date, nous observons une amorce de descente des différents taux. Nous retrouvons trois sujets n'ayant plus d'anticorps titrable dans le groupe VCR et 6 dans le groupe Lederlé.

D. — CONCLUSION

1. — Il est indéniable que la pratique des injections telle que nous les avons proposées, fait monter le taux des anticorps sériques dans des proportions notables.

Reste à savoir si ce phénomène s'effectue « de novo » ou s'il n'est pas conditionné par une atteinte antérieure, apparente ou inapparente. Or tous nos sujets étaient gens adultes, et ainsi donc, selon toutes probabilités la plupart d'entre eux avaient rencontré dans le passé le virus ourlien. Certes il existe dans l'armée un fort recrutement rural,

mais si dans d'autres conditions, nous aurions pu nous permettre d'en tirer argument et assimiler du simple point de vue épidémiologique ces collectivités d'adultes à des collectivités d'enfants, il n'en va pas de même présentement car on sait que nous nous trouvions en milieu épidémique.

Argument contre la théorie « de novo » : il existe un certain pourcentage de sujets chez lesquels la vaccination ne produit aucune ascension d'anticorps (soit 8,5 % environ).

2. — Certes nous avons pu dans la plupart des cas traduire nos gestes par cette montée d'anticorps fixant le Complément. Mais pouvons-nous dès lors affirmer que ces sujets sont immunisés contre la maladie ? Avons-nous ainsi un reflet satisfaisant de cet état de non-réceptivité ? Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de nouvelles épidémies dans ce camp militaire et par cela même apporter une réponse à cette question.

3. — Nous avons vacciné au total 234 sujets recrutés dans différents endroits. Il n'est que pour un groupe vivant dans un milieu d'épidémie (la compagnie B du camp militaire) que de nouveaux cas de maladie (7) sont observés mais aucun dans un délai supérieur à 19 jours. Ce qui permet de supposer que ces sujets étaient déjà en incubation de maladie lorsqu'intervint le geste prophylactique qui, dans ces conditions, demeurerait inopérant.

CONCLUSIONS

Dans le cadre des recherches relatives à l'immunologie de l'infection ourlienne et de sa prévention, compte tenu du petit nombre de travaux publiés dans ce domaine, nous nous sommes proposés d'étudier d'une part l'intérêt diagnostique de l'intra-dermo réaction à l'antigène viral, d'autre part la vaccination par voie intra-dermique.

Les *épreuves cutanées d'allergie* auxquelles nous avons procédé, avec deux antigènes viraux tués, préparés avec la souche Enders d'une part et une souche locale (VCR) d'autre part, la confrontation des résultats obtenus avec les données de la sérologie (réaction de fixation du complément), enfin les anamnestiques, nous ont donné les résultats essentiels suivants.

L'intra-dermo-réaction pourrait avoir une valeur dans le diagnostic d'une parotidite, mais elle apporte une cause d'erreur dans l'apparition du taux des anticorps, dont l'intérêt pour l'identification de la maladie est important.

Pratiquée sur 251 sujets, elle s'est révélée positive dans 56,2 % des cas. Cette intra-dermo-réaction positive comprend 36,8 % de sujets ayant eu les oreillons et 17,8 % pour lesquels cette infection est douteuse. Mais on note des réactions négatives chez 20 % d'individus déclarant avoir eu la maladie et 23,7 % ne pouvant affirmer s'ils en ont été atteints.

Parmi les sujets déclarant n'avoir pas eu la maladie, mais avoir été en contact par le passé avec des oreillards, l'intra-dermo-réaction positive dans 24,7 % des cas est négative dans 75,3 %.

Il est rare de constater la maladie chez des sujets ayant une réaction positive (aucun cas sur 88 observés). Cependant lorsqu'elle est négative l'on ne saurait affirmer que le sujet est réceptif (7 cas de maladie sur 80).

Il n'y a pas de rapport entre la positivité du test cutané et le taux des anticorps sériques apprécié par la réaction de fixation du complément.

On est tenté d'admettre qu'en regard de l'immunité contre l'infection ourlienne, l'existence d'anticorps fixant le complément en présence d'antigène a plus de valeur que l'intra-dermo réaction.

La *vaccination* a été effectuée sur 234 sujets par voie intra-dermique. Elle utilise l'intra-dermo réaction diagnostique comme première injection vaccinante.

Les vaccins utilisés étaient des suspensions de liquide allantoidien infecté (souche VCR), puis formolé d'une part; un vaccin constitué par un antigène purifié (Lederlé) d'autre part. Ils ont été parfaitement tolérés.

La vaccination a provoqué une augmentation des anticorps (réaction de fixation du Complément) chez la plupart des sujets (91,5 %).

Il est vraisemblable que ce résultat ne peut être obtenu que chez des sujets ayant déjà été en contact (apparent ou occulte) avec le virus ourlien.

Il n'a pas été observé de cas d'oreillons chez les vaccinés, mais la maladie n'a pas sévi après vaccination dans les collectivités étudiées.

L'injection intra-dermique, dans la mesure où elle crée l'immunité, ne peut prétendre enrayer l'évolution de la maladie, lorsqu'elle est pratiquée très près du contact infectant.

Malgré les critiques dont elle a fait l'objet, la vaccination par voie intra-dermique, parce qu'elle fournit une indication sur l'état immunologique d'une collectivité, lors de la première injection, parce qu'elle provoque presque toujours l'augmentation du taux des anticorps, et enfin parce qu'elle est constamment bien tolérée, mérite de retenir l'attention.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse
R. SOHIER.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 12 juin 1952.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- BÉVÉRIDGE (W.I.B.) et LIND (P.E.). — *Austr. J. exp. Biol. a. Méd. Sci.* 1946, 24, 127.
- CABASSO (V.J.), RUEGSEGGER (J.M.), LOOSER (G.K.) et COX (H.R.). — *J. Lab. clin. méd.* 1950, 35, 771-779.
- ENDERS (J.F.). — *Ann. Intern. Méd.* 1943, 18, 1015.
- ENDERS (J.F.), KANE (L.W.), COHEN (S.) et LEVENS (J.). — *J. exp. Méd.* 1945, 81-93.
- ENDERS (J.F.), COHEN (S.) et KANE (L.W.). — *J. exp. Méd.* 1945, 81-119-135.
- ENDERS (J.F.), KANE (L.W.), MARIS (E.P.) et STOKES (J.). — *J. exp. Méd.* 1946, 84-341-364.
- ESSER TRIMBERGER : *Thèse Lyon* 1952. On trouvera dans cette thèse une bibliographie complète sur l'infection ourlienne et son diagnostic par les méthodes biologiques spécifiques.
- FLORMAN (A.L.), FISCHER (A.E.) et MOLOSHOK (R.E.). — *Pediatrics* 1950, 5-469.
- HABEL (K.). — *Publ. Health Rep.* 1945, 60-201.
- HABEL (K.). — *Surgeon, United States Public Health Service* 1946, 1655-1664.
- HABEL (K.). — *Amer. J. Hyg.* vol. 54, N° 3, 1951 295-311 et 312-318.

- HENLÉ (G.), HENLÉ (W.), BURGOON (J.S.), BASHÉ (W.J.) et STOKES (J.). — *J. Immunol.* 1951, 66-535-594.
- HUMPHRIÈS (J.). — *Amer. J. of Méd. Sci.* 1947, vol. 213-356.
- JOHNSON (C.D.) et GOODPASTURE (E.W.). — *Amer. J. Hyg.* 1936, 23-329.
- MUNTZ (H.), POWELL (H.M.), CULBERTSON (C.G.). — *J. Lab. clin. Méd.* 1949. 34-199-208.
- SOHIER R., ESSER TRIMBERGER et JUILLARD. — *Ann. I. Pasteur* 1952. 82-168-185.
- SOHIER R., ESSER TRIMBERGER, JUILLARD J. et CHALLUT F. *Soc. microbiologie* janvier 1952, à paraître *Ann. I. Pasteur* 1952.
- SOHIER R. — *Travaux du Centre International de l'Enfance* 1952.
- SOHIER R., SEPETJIAN J. et ESSER TRIMBERGER I. — à paraître *Bull. Ac. med.* 8 juillet 1952.
- WHEELER (R.E.), BENENSON (A.S.) : *Amer. J. of Public Health*, oct. 1951, vol. 41 n° 10.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	13
<i>Chapitre premier.</i> — Historique des travaux relatifs aux tests cutanés et à la vaccination dans les oreil- lons.	15
— Les auteurs.	16
— Résumé des principales acquisitions.	25
<i>Chapitre II.</i> — Valeur du test d'allergie cutanée.	
A. — Méthodes actuelles de diagnostic des oreil- lons : place du test intra-dermique.	27
— Données cliniques.	27
— Données épidémiologiques.	29
— Données biologiques.	30
B. — Etude de l'état immunologique des individus.	37
1° Technique des tests intra-dermiques.	37
2° Résultats personnels.	38
3° Résultats comparés avec ceux d'autres auteurs.	41
C. — Conclusions générales relatives au test intra- dermique.	43
<i>Chapitre III.</i> — Vaccination contre les oreillons.	
A. — Position du problème	45
1° Intérêt de la méthode.	45
2° Indications.	49
B. — Place de la séro-prophylaxie.	50
C. — Essais de vaccination.	51
1° Matériel et technique.	51
2° Résultats.	51
D. — Conclusion.	60
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE.	65

